

ВПЛИВ КІЛЬКІСНИХ ФАКТОРІВ НА ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТАБЛЕТОК ЕКСТРАКТУ ШКІРКИ ЛИМОНА

©І. В. Козак, Н. М. Белей, Т. А. Грошовий

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: вивчено вплив кількісних факторів на фармако-технологічні властивості таблетмаси та деякі показники якості таблеток на основі екстракту шкірки лимона, а також визначено оптимальне співвідношення допоміжних речовин у їх складі.

Ключові слова: біофлавоноїди цитрусових, екстракт шкірки лимона, таблетки, допоміжні речовини, кількісні фактори.

Вступ. Біофлавоноїди відіграють важливу захисну функцію, обумовлену їх антиоксидантними властивостями [2, 6]. Крім того, деякі біофлавоноїди мають антибактеріальну і фунгіцидну (протигрибкову) активність. У ході ряду досліджень доведено, що флавоноїди мають цінні хімічні, біологічні і біохімічні якості, важливі для захисту здоров'я людини і запобігання захворюванням [8, 9, 10, 11]. Джерелом біофлавоноїдів є біла шкірка цитрусових, де вони трапляються в основному в комплексі з вітаміном С. Серед них найвідоміші: рутин, гесперидин, кверцетин [4, 7, 12, 13, 14].

Для створення препаратів цитрусових флавоноїдів використовують екстракти, на основі яких виготовляють різні лікарські форми. Ми провели дослідження з метою розробки складу і технології таблеток екстракту шкірки лимона. На першому етапі було відібрано якісний склад допоміжних речовин, використання яких дозволи-

ло отримати тверду лікарську форму із задовільними показниками якості [3]. Наступним кроком є визначення оптимального співвідношення допоміжних речовин у складі таблеток екстракту шкірки лимона, а також дослідження впливу їх вмісту на властивості таблетмаси і показники якості таблеток.

Методи дослідження. Таблетки на основі екстракту шкірки лимона одержували методом вологої грануляції. Завдяки раціональному підбору допоміжних речовин та їх кількісному співвідношенню реологічні властивості отриманої суміші екстракту і ексципієнтів давали можливість спресувати її й отримати таблетки. Для обробки гранул використовували 1 % магнію стеарату і тальк.

Було вивчено 7 кількісних факторів, кожен з яких вивчали на 2-х рівнях. Перелік кількісних факторів та їх рівнів наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Кількісні фактори та їх рівні, що вивчали при розробці складу та технології таблеток екстракту шкірки лимона

Фактори	Рівні факторів		
	Нижній (-)	Основний (0)	Верхній (+)
x ₁ – маса магнію карбонату основного на одну таблетку, г	0,0300	0,0350	0,0400
x ₂ – маса неуселіну US 2, г	0,0250	0,0300	0,0350
x ₃ – маса гідроксипропілметилцелюлози (тип фармакоат 603), г	0,0200	0,0250	0,0300
x ₄ – маса натрію кроскармеллози, г	0,0200	0,0150	0,0300
x ₅ – маса сорбіту, г	0,0200	0,0250	0,0300
x ₆ – маса МКЦ 250, г	0,0800	0,1000	0,1200
x ₇ – маса тальку, г	0,0036	0,0072	0,0108

При складанні рецептури таблеток у тих випадках, коли сумарна маса допоміжних речовин була меншою за розрахункову, до їх складу вводили МКЦ 101. Вказаний зразок мікрокристалічної целюлози на попередньому етапі досліджень не був серед «лідерів», отже на його фоні повинні про-

явитись властивості інших допоміжних речовин. Крім того, МКЦ даної марки є найдоступнішою і дешевшою порівняно з іншими марками МКЦ.

Як план експерименту використовували метод випадкового балансу [5]. План експерименту та результати дослідження гранульованої маси

для таблетування і таблеток на основі екстракту шкірки лимона наведено в таблиці 2.

Вплив кількісних факторів відображали за до-

помогою діаграм розсіювання, на основі яких робили висновки про залежність кожного відгуку від вивчених факторів.

Таблиця 2. Матриця планування експерименту та результати дослідження гранульованої маси для таблетування і таблеток екстракту шкірки лимона

№ серії	x ₁	x ₂	x ₃	x ₄	x ₅	x ₆	x ₇	y ₁	y ₂	y ₃	y ₄	y ₅	y ₆	y ₇
1	-	-	+	+	-	+	-	0,39	0,47	17,0	4	4,68	150,4	16,0
2	+	+	+	+	+	-	-	0,44	0,52	19,1	4	4,87	319,8	19,0
3	-	+	+	-	+	-	+	0,42	0,48	19,5	3	4,78	196,0	20,2
4	+	-	-	+	+	+	+	0,43	0,50	20,1	4	4,31	169,6	17,0
5	-	+	-	+	-	-	-	0,47	0,58	19,4	5	3,51	262,0	15,0
6	+	+	-	-	-	-	+	0,47	0,55	25,0	5	3,98	265,0	17,0
7	-	-	-	-	-	+	+	0,43	0,49	19,7	5	4,24	148,0	16,2
8	+	-	+	-	+	+	-	0,42	0,48	18,3	3	4,91	151,0	18,2

Примітки: y₁ – насипна густина до усадки, г/мл; y₂ – насипна густина після усадки, г/мл; y₃ – плинність, г/с; y₄ – характеристика процесу пресування, бал; y₅ – однорідність маси таблеток, ±%; y₆ – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y₇ – розпадання таблеток, хв.

Результати й обговорення. Значення медіан для насипної густини гранульованої маси для таблетування до і після усадки було несуттєвим, тому діаграм розсіювання не наводимо.

При дослідженні плинності гранул встановлено, що серед вивчених 7-ми кількісних факторів на даний показник впливають лише два – кількість натрію кроскармеллози і тальку. Так, при збільшенні вмісту натрію кроскармеллози у складі гранульованої маси для таблетування її плинність погіршується, а зростання вмісту тальку, навпаки, покращує даний показник.

Процес пресування таблеток та якість їх поверхні оцінювали за п'ятибальною шкалою. У всіх серіях дослідів даний процес проходив без ускладнень. Із 8-ми досліджуваних серій у 3-х (№ 5, 6 і 7) спостерігалось рівномірне заповнення матриці прес-інструменту, поверхня одержаних таблеток була блискучою. І лише у 2-х сері-

ях (№ 3 і 8) спостерігалась адгезія таблетмаси до прес-інструменту. Вплив кількісних факторів на процес пресування таблеток екстракту шкірки лимона відображено за допомогою медіан на рисунку 1.

Аналіз рисунка 1 показав, що найбільше значення медіан спостерігається для факторів x₅ (вміст сорбіту) та x₃ (вміст фармакоату 603). При збільшенні їх вмісту у складі таблеток екстракту шкірки лимона погіршується процес пресування та якість поверхні одержаних таблеток. Позитивно впливає на даний процес зростання кількості тальку в складі твердої лікарської форми.

При дослідженні таблеток екстракту шкірки лимона на стійкість до роздавлювання (рис. 2) встановлено, що практично у всіх серіях дослідів значення даного показника перевищували 140 Н, що вдвічі більше за граничне значення згідно з ДФУ [1].

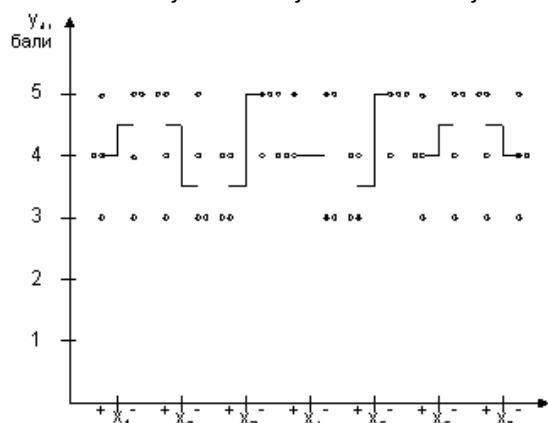


Рис. 1. Діаграма розсіювання результатів дослідження впливу кількісних факторів на процес пресування таблеток екстракту шкірки лимона.

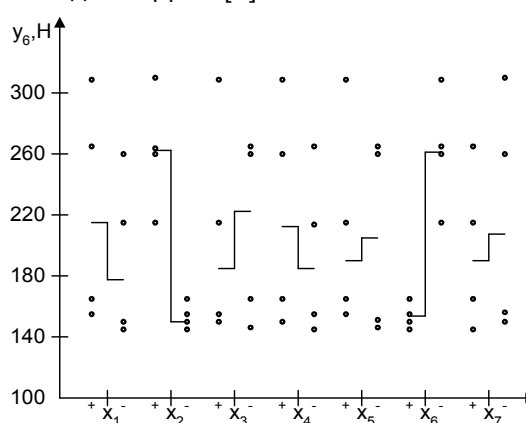


Рис. 2. Діаграма розсіювання результатів дослідження впливу факторів на стійкість таблеток екстракту шкірки лимона до роздавлювання.

Значний вплив на стійкість таблеток до роздавлювання проявили фактори x_6 (вміст МКЦ 250) та x_2 (вміст неуселіну US 2). При збільшенні вмісту МКЦ 250 у складі таблеток екстракту шкірки лимона їх міцність зменшувалася, а при зростанні маси неуселіну US 2 – підвищувалася.

Збільшення маси магнію карбонату основного і натрію кроскармеллози у складі досліджуваних таблеток покращує їх міцність, а зростання вмісту фармакоату 603, сорбіту і тальку призводить до зменшення стійкості таблеток до роздавлювання.

Також проводили дослідження впливу кількісних факторів на розпадання таблеток екстракту шкірки лимона (рис. 3).

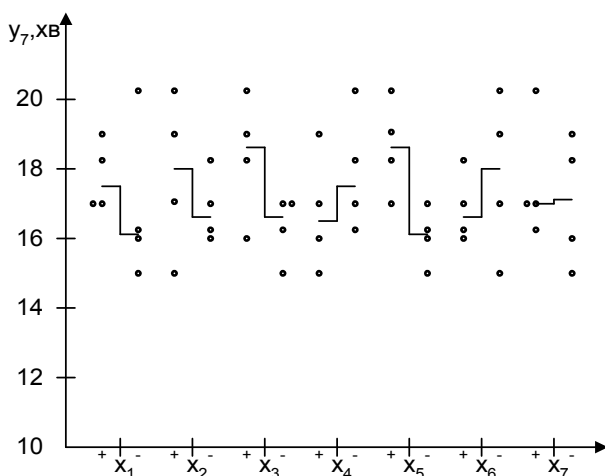


Рис. 3. Діаграма розсіювання результатів з визначення впливу кількісних факторів на розпадання таблеток екстракту шкірки лимона.

Як видно з рисунка 3, час розпадання таблеток екстракту шкірки лимона знаходився в інтервалі від 15 до 20 хв. При цьому спостерігали пошарове руйнування таблеток, характерне для процесу розчинення.

Аналіз отриманих результатів показав, що збільшення вмісту фармакоату 603 та сорбіту (фактори x_3 і x_5) у складі таблеток екстракту шкірки лимона сповільнює процес їх розпадання. Аналогічне явище спостерігається при збільшенні маси магнію карбонату основного та неуселіну US 2. Пришвидшує розпадання до-

сліджуваних таблеток зростання вмісту натрію кроскармеллози та МКЦ 250 у їх складі.

У результаті проведеного дослідження ми розробили склад і технологію таблеток екстракту шкірки лимона. Отримані таблетки фасували в блістерну упаковку і закладали на зберігання при кімнатній температурі з метою визначення умов їх зберігання і терміну придатності.

Висновки. 1. Встановлено вплив вмісту допоміжних речовин у складі таблетмаси і таблеток екстракту шкірки лимона на їх властивості:

- до речовин, зростання вмісту яких у складі таблеток екстракту шкірки лимона негативно впливає на більшість відгуків, можна віднести: фармакоат 603, сорбіт та МКЦ 250;

- введення більшої кількості тальку сприяє покращенню процесу пресування та однорідності маси таблеток на основі екстракту шкірки лимона;

- збільшення вмісту натрію кроскармеллози у складі досліджуваних таблеток покращує їх міцність та розпадання;

- зростання кількості неуселіну US 2 позитивно впливає на процес пресування таблеток, однорідність їх маси та стійкість до роздавлювання, однак погіршує їх розпадання;

- із збільшенням маси магнію карбонату основного в складі таблеток екстракту шкірки лимона підвищується їх стійкість до роздавлювання, але погіршуються значення інших відгуків. Вказана речовина за позитивним впливом на якість запропонованих таблеток незначно поступається неуселіну US 2, проте вона має суттєву перевагу – нижчу вартість, що є важливим фактором для виробника.

2. Визначено оптимальне співвідношення допоміжних речовин у складі таблеток екстракту шкірки лимона. Встановлено, що магнію карбонат основний і натрію кроскармеллозу доцільно вводити до складу таблеток на верхньому рівні, неуселін – на основному, тальк – на нижньому.

3. Проведені дослідження дозволили отримати таблетки на основі екстракту шкірки лимона з необхідними показниками щодо пресування таблетмаси, якості поверхні одержаних таблеток та стійкості їх до роздавлювання.

Література

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Доповнення 2. – Харків : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
2. Кобзар А. Я. Фармакогнозія в медицині / А. Я. Кобзар. – К. : Медицина, 2007. – 544 с.

3. Козак І. В. Вплив природи допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток екстракту шкірки лимона / І. В. Козак, О. А. Мельник, Н. М. Белей // Фармацевтичний часопис. – 2011. – № 4 (20). – С. 59–64.

4. Макаренко О. А. Антиоксидантна активність біофлавоноїдів цитрусових / О. А. Макаренко // Медична хімія.

– 2009. – Т.11, № 2. – С. 106–110.

5. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко [та ін.]. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – 367 с.

6. Сімахіна Г. О. Біоантиоксиданти – необхідні компоненти оздоровчого харчування / Г. О. Сімахіна // Наукові праці НУХТ, 2008. – № 25. – С. 104–107.

7. Товстуха Є. С. Фітотерапія / Є. С. Товстуха. – К. : Оріяни, 2000. – 432 с.

8. Выделение гесперидина и суммарной флавоноидной фракции из отходов цитрусовых и экспериментальное изучение их использования в качестве гепатопротективных средств / Е. Г. Доркина [и др.]. – Петербург, 2002. – 31 с.

9. Кверцетин и гесперидин подавляют продукцию NO-радикалов в условиях строго CCl₄-гепатоза / А. А. Тимошин, Е. О. Паукова, А. Ф. Ванин [и др.] // Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека: сб. тр. нац. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Смоленск, 2005. – С. 172–174.

10. Левицкий А. Биофлавоноиды как модуляторы эстрогенной и остеогенной активности / А. Левицкий // Вісник фармакології та фармації. – 2004. – № 2. – С. 2–4.

11. Лобанова А. А. Исследование биологически активных флавоноидов в экстрактах из растительного сырья / А. А. Лобанова, В. В. Будаева, Г. В. Сакович // Химия раст. сырья. – 2004. – № 1. – С. 47–52.

12. Симахина Г. А. Растительные антиоксиданты в системе регулирования свободнорадикального окисления / Г. А. Симахина // Продукты и ингредиенты. – 2008. – № 8. – С. 100–103.

13. Тутельян В. А. Флавоноиды: содержание в пищевых продуктах, уровень потребления, биодоступность / В. А. Тутельян, А. К. Батулин, Э. А. Мартинчик // Вопросы питания. – 2004. – Т.73, № 6. – С. 43–48.

14. Miller N. J. Flavonoids and other plant phenols in the diet: their significance as antioxidants / N. J. Miller, M. O. Ruiz-Larrea // J. Nutr. and Environ. Med. – 2002. – Vol. 12, N. 1. – P. 39–51.

ВЛИЯНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ НА ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТАБЛЕТОК ЭКСТРАКТА КОЖУРЫ ЛИМОНА

И. В. Козак, Н. Н. Белей, Т. А. Грошовый

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: изучено влияние количественных факторов на фармако-технологические свойства таблетмассы и показатели качества таблеток экстракта кожуры лимона, а также определено оптимальное соотношение вспомогательных веществ в их составе.

Ключевые слова: биофлавоноиды цитрусовых, экстракт кожуры лимона, таблетки, вспомогательные вещества, количественные факторы.

INFLUENCE OF QUANTITATIVE FACTORS ON THE PHARMACEUTICAL AND TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF THE TABLETS WITH LEMON PEEL EXTRACT

I. V. Kozak, N. M. Beley, T. A. Hroshovyi

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: influence of the quantitative factors on the pharmaceutical and technological properties of the tablet mass some indices of the quality of tablets on the basis of lemon peel extract was studied. Optimal correlation of the excipients in their content was defined.

Key words: citrus bioflavonoids, lemon peel extract, tablets, excipients, quantitative factors.